

Reproduction expérimentale de l'ictère hémolytique du muleton

par L. PIGOURY et J. CHARNY

(avec le concours technique de Mlle LAGRANGE)

Avant la publication du cas d'ictère hémolytique expérimental du muleton obtenu, en 1930, par BRION (1), nous avons déjà entrepris la réalisation d'une expérience analogue.

Préparation de la Jument Étude des anticorps du sérum et du lait

Nous avons préparé une jument, saillie pour la première fois par un baudet, en lui injectant, par voie veineuse, des globules rouges d'âne, soigneusement lavés. Du 10^e au 12^e mois de gestation, la jument reçoit au total 600 cc. environ de globules répartis en 9 injections de 10 à 130 cc. Grâce à quelques précautions, les injections ne sont suivies d'aucune réaction appréciable, sauf la dernière qui provoque un léger choc.

Vis-à-vis de globules d'âne, le taux agglutinant du sérum, nul avant la première injection, atteint seulement le 1/80 le jour de la mise bas. Un mois plus tard, il est de 1/60. Il n'est plus que de 1/8 après un mois et demi.

Le taux hémolytique est de 1/16 le jour de la mise bas. Il s'y maintient deux semaines, puis tombe à 1/2 après un mois et à 0 après un mois et demi.

En ce qui concerne le lait, le taux agglutinant est de 1/600, la veille et le jour de l'accouchement, donc beaucoup plus élevé que celui du sérum. Ainsi que l'ont observé la plupart des auteurs, il baisse très rapidement : 1/100, quatorze heures après la mise bas et 1/10, une vingtaine d'heures après celle-ci. Il tombe à 1/2, dès le 2^e jour. Du 10^e au 30^e jour, il remonte à 1/4; cet accroissement correspond au tarissement de la sécrétion lactée. Après le 30^e jour, l'agglutination n'apparaît plus qu'à 1/2.

Vis-à-vis des globules du muleton et d'un mulet quelconque, le pouvoir agglutinant du sérum maternel est deux fois moindre que pour les globules d'âne, soit 1/40 à la mise bas. Quant au colostrum, il agglutine les propres globules du muleton seulement

à 1/20, et la chute du taux agglutinant est comparativement aussi rapide qu'à l'égard de globules d'âne.

Toutes nos agglutinations ont été effectuées en solution saline, ce qui, on le sait, ne permet pas de déceler les anticorps incomplets. Ceux-ci peuvent être mis en évidence en milieu sérique et atteignent des taux 3 à 10 fois plus élevés qu'en solution physiologique (2,3).

Étude de la maladie expérimentale du muleton

Dans une première phase de la maladie, le muleton, très vigoureux à la naissance, n'extériorise, pendant près de 4 jours, d'autres symptômes qu'une légère pâleur des muqueuses, puis un ictère discret, appréciable au niveau de la sclérotique 12 à 14 heures environ après la naissance. La température reste voisine de 38°.

A l'opposé des signes cliniques, les signes sanguins sont précoces et caractéristiques. Une dizaine d'heures après la naissance, on note les manifestations suivantes : auto-agglutination quasi instantanée du sang, aspect ictérique et coloration plus ou moins rosée du sérum; on y décèle des pigments biliaires et de l'hémoglobine, dont la présence est constante jusqu'à la mort. A signaler la disparition passagère de la teinte rosée du sérum et une atténuation de l'ictère, le 3^e jour, ce qui semblait indiquer une amélioration.

Une dizaine d'heures après la naissance, le nombre des globules rouges est déjà inférieur à la normale : 5,9 millions par mmc. Il tombe à 4,5 millions à la fin de la première journée et se maintient entre ce chiffre et 5,5 millions jusqu'au 4^e jour. Les abaissements paraissent en relation avec de légères élévations thermiques. On observe, au surplus, quelques modifications morphologiques, précisées plus loin.

Le taux d'hémoglobine, évalué par la méthode de TALLQUIST, oscille entre 90 et 60 p. 100.

La résistance globulaire initiale ou minima est déjà très faible — 8,5 — quelques heures après la naissance. Elle atteint 9. à la fin de la première journée; il y a hémolyse partielle dans l'eau physiologique. Les jours suivants, elle s'accroît légèrement, ce qui semble traduire une réaction de défense.

Le taux des leucocytes est peu diminué; il se maintient aux environs de 6.000 par mmc.

La coagulation du sang est retardée. Elle se produit, sur lame, entre 40 et 55 minutes.

En ce qui concerne le pouvoir agglutinant du sérum du mule-

ton, nous avons trouvé des résultats superposables à ceux de SAINT-MARTIN (2). Nul vis-à-vis des globules de la jument, il est de 1/2 seulement, pour les propres globules du muleton et 1/4 pour des globules d'âne. Il y a lieu de préciser que, comme pour la jument, les réactions ont été effectuées en milieu salin. D'autre part, il est vraisemblable qu'une partie des anticorps se trouvait fixée sur les globules. Seule, la réaction de COMBS était susceptible de les déceler.

La seconde phase évolutive est caractérisée par une brusque aggravation, qui apparaît le 5^e jour. Elle est précédée, à la fin du 4^e jour, par une réapparition de la teinte hémolytique du sérum et une légère dyspnée. Le matin du 5^e jour, le muleton, couché en décubitus latéral, est très prostré. Il se lève très difficilement. La dyspnée est intense, le cœur accéléré et tumultueux. Clocher thermique à 38°8. L'ictère envahit toutes les muqueuses et devient très accusé. Le sérum conserve sa teinte groseille. Le caillot rouge est très réduit.

L'hémoglobinurie apparaît; la coloration de l'urine est jus de pruneau. L'analyse révèle 2 gr. 4 d'albumine par litre, ainsi que la présence de pigments biliaires. On ne trouve ni sucre, ni sels biliaires.

Ces signes s'accroissent jusqu'à la mort, qui survient au début du 6^e jour, en hypothermie à 35°7. Le sang est décoloré et paraît dépourvu de globules rouges.

Cette évolution clinique traduit un fléchissement soudain des défenses organiques succédant à une période de défense de près de quatre jours.

En même temps, le taux des globules rouges tombe à 2,5 millions le 5^e jour, et à 750.000 le 6^e. On note, en outre, de l'anisocytose, de la microsphérocytose et diverses déformations des érythrocytes. De nombreuses cellules paraissent flasques, comme vidées de leur substance. De même que CAROLI (3) et la plupart des auteurs, nous n'avons pas rencontré d'érythroblastes. Nous n'avons pas non plus décelé de réticulocytes.

Les taux d'hémoglobine sont de 40 et 20 p. 100 et les valeurs globulaires respectivement de 1,12 et 1,86 les 5^e et 6^e jours.

Le taux des leucocytes ne varie pas sensiblement. Toutefois, quelques heures avant la mort, il s'élève à 15.000. Cette opposition terminale du nombre des leucocytes et des érythrocytes semble caractériser la phase ultime des grandes anémies. Nous avons observé des résultats comparables dans la trypanosomose expérimentale du cheval à *T. evansi* (4). La formule leucocytaire n'offre pas de modifications intéressantes.

A l'autopsie, les lésions dominantes sont un ictère généralisé et intense et une anémie extrême. La rate est hypertrophiée. Le foie est riche en pigments ferriques, comme dans les grandes anémies : anémie infectieuse et trypanosomoses (5). Le rein montre des lésions macroscopiques de néphrite. Signalons enfin des lésions nerveuses : poliomyélite avec dilatation de l'épendyme et œdème des cornes antérieures de la moelle; adhérences des méninges, congestion et œdème des pyramides bulbaires et de la périphérie du ventricule médian.

*
* *

Le cas d'ictère expérimental du muleton, forme hémoglobinurique mortelle que nous venons de décrire confirme l'observation antérieure de BRION. Il en diffère, et c'est ce qui en fait l'intérêt, par une évolution plus lente qui a permis aux symptômes et aux diverses réactions biologiques de se développer avec plus d'ampleur et de netteté.

En prenant quelques précautions, lors de la préparation de la jument, la maladie expérimentale est facile à reproduire.

Sa gravité et son évolution paraissent liées, dans une certaine mesure, à la richesse du sang et du colostrum maternels en anticorps anti-baudet. Le taux agglutinant du sérum maternel reste élevé pendant un mois environ. Celui du lait devient très faible une vingtaine d'heures après la mise bas. Le pouvoir hémolytique du sérum, environ cinq fois plus faible que son pouvoir agglutinant, se maintient une quinzaine de jours.

Dans notre observation, on distingue d'abord une phase de résistance de près de 4 jours; les signes cliniques sont très discrets, tandis que les manifestations hématologiques, très précoces, sont caractéristiques, bien que modérées.

L'auto-agglutination du sang constitue un signe diagnostique précieux.

Le pouvoir agglutinant du sérum du muleton vis-à-vis de globules d'âne est très faible en comparaison de celui de la mère (1/4 au lieu de 1/80).

Dans une seconde phase, le cinquième jour, il se produit un brusque effondrement des défenses de l'organisme. L'ictère s'étend et s'aggrave considérablement, ainsi que les signes respiratoires et circulatoires; l'hémoglobinurie apparaît, indiquant un pronostic fatal. Le malade succombe en hypothermie, dans un état de prostration complète.

Le processus se caractérise, du point de vue hématologique, par une anémie extrêmement intense, hyperchrome et aplastique.

On n'observe ni réticulocytes, ni érythroblastes. La résistance globulaire est très diminuée, surtout au début. Le nombre des leucocytes, légèrement abaissé au cours de la maladie, s'élève brusquement à la période agonique.

À l'autopsie, outre l'anémie, l'ictère et l'hémoglobininurie, on note macroscopiquement des lésions rénales et nerveuses.

(Travail du Laboratoire Vétérinaire de l'Armée.)

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. BRION. — Réalisation expérimentale de l'ictère du Muleton nouveau-né. *C. R. Séances Ac. Sc.*, 1950, 230, 1547.
- (2) A. SAINT-MARTIN. — L'ictère hémolytique des Muletons. *Rev. Méd. Vét.*, 1948, 11, 114.
- (3) J. CAROLI. — Etude de physiopathologie comparée. L'ictère des Muletons nouveau-nés. *Rec. Méd. Vét.*, 1949, 125, 535.
- (4) Y. POURSIDES et L. PIGOURY. — Trypanosomose expérimentale du cheval. Etude sérologique et hématologique. *Bull. Soc. Patho. Exo.*, 1943, 36, 244.
- (5) L. PIGOURY, R. BORDE et M. BERNARD. — Intensité du syndrome anémie dans le surra expérimental du cheval. Comparaison avec l'anémie infectieuse. *Bull. Soc. Patho. Exo.*, 1938, 31, 622.

Discussion

M. E. LEMÉTAYER. — Etudiant, avec divers collaborateurs et en particulier avec mes collègues L. NICOL, O. GIRARD, R. CORVAZIER et M. CHEYROUX, la transmission des anticorps de la mère au jeune, j'ai été particulièrement intéressé par le travail très important que vient de nous présenter M. le Vétérinaire Commandant PIGOURY.

Mon attention a été spécialement retenue par le fait que notre confrère, enregistrant des lésions sanguines dès la 10^e heure après la naissance, pense que ceci plaide en faveur du passage des anticorps à travers le placenta. M. le Professeur ROBIN appuie cette hypothèse en nous apprenant que d'après les naissances de muletons, les jeunes *sont souvent malades à la naissance*. M. le Professeur GUILHON nous apporte un autre élément d'information dans ce sens; notre confrère, M. le D^r PRIOTZEAU, qui connaît si bien la maladie et qui est formel dans ce qu'il avance, a plusieurs fois observé des muletons atteints, dès la naissance, d'ictère hémolytique.

Ces diverses constatations sont pour nous d'un intérêt primordial, et s'expliquent par nos recherches. Si, en effet, il est classique d'admettre que, chez les espèces à placenta épithélio-chorial, comme la jument, les anticorps sont transmis uniquement par la sécrétion mammaire et presque exclusivement par le colostrum, nous avons montré, mes collègues et moi, en ce qui concerne surtout les antitoxines diphtériques et tétaniques, que ces anticorps peuvent être transmis également par la voie placentaire, cette transmission jouant toutefois un rôle considérablement moindre mais cependant certain.

Il doit en être de même pour tous les anticorps, mais les méthodes utilisées ou connues ne permettent pas toujours de les mettre en évidence, eu égard au faible taux où ils se trouvent dans l'organisme.

Le rôle du colostrum reste prépondérant; la concentration des anticorps y est très élevée par rapport à celle des anticorps dans le sang de la mère ou

dans le lait. Cette concentration apparaît dès la formation du colostrum; nous l'avons enregistrée plusieurs mois avant l'accouchement. Elle peut ne plus exister à ce moment, s'il y a eu perte spontanée ou provoquée du colostrum avant la mise bas. Aussi nous pensons que, par des traites fréquentes effectuées avant l'accouchement, on pourrait souvent extraire tout le colostrum et transformer la sécrétion colostrale en sécrétion lactée, toujours relativement très pauvre en anticorps hémolytique, partant beaucoup moins dangereuse pour le mulet. Il s'agit d'une prophylaxie aisée à mettre en pratique.

Un autre point est encore à souligner : l'apparition chez le jeune des anticorps après l'ingestion du colostrum est excessivement rapide. Nous avons noté l'apparition des anticorps dans le sérum du jeune une heure après une seule ingestion normale de colostrum.

Si le taux des anticorps chez la jument immunisée par M. le Vétérinaire Commandant PIGOURY est relativement faible par rapport à ce qui est observé dans la maladie naturelle, ceci ne signifie nullement qu'il soit nécessaire d'y voir une différence dans la qualité de ces anticorps. Il y a simplement différence dans le taux et ceci est fonction du mode d'immunisation et aussi de l'aptitude du sujet préparé à s'immuniser. Quant à la difficulté qu'ont rencontré quelques expérimentateurs à immuniser certains sujets, il faut attribuer ces échecs aux accidents de chocs survenant à la suite de l'introduction de l'antigène par la voie veineuse, accidents imprévisibles, pouvant être enregistrés en série et justiciables des médications anti-chocs.

Le chiffre de 750.000 globules rouges enregistrés par notre confrère sur le mulet quelques heures avant la mort, est presque incroyable. Nous avons observé des anémies aussi importantes sur deux chevaux à anémie infectieuse expérimentale. 225.000 globules rouges sur un sujet et 133.000 sur un deuxième sujet, avec respectivement des indices volumétriques de 7 et 4, ceci 48 heures et 3 heures avant la mort.

Enfin, pour employer le mot de M. le Professeur ROBIN, nous avons également dans l'anémie infectieuse enregistré un autre exemple de l'effondrement de la résistance de l'organisme. Ainsi que nous l'avons montré, dans l'anémie infectieuse, *en période de crise*, il y a toujours irrétractibilité du caillot sanguin, irrétractibilité qui vient s'opposer à la tendance hémorragique, observée sur ces malades. A plusieurs reprises cependant nous avons noté, un jour ou deux avant la mort, une hyperrétractibilité du caillot, comme si l'organisme fatigué dans sa résistance, renonçait à la lutte.

M. GUILHON. — Je crois utile d'ajouter à la très intéressante communication du vétérinaire-commandant PIGOURY que l'on a peut-être conclu trop rapidement à l'exclusive intoxication du mulet et du poulain par les anticorps du colostrum de la mère. En effet, des praticiens, comme M. PRIOTZEAU, ont observé des faits précis qui montrent, sans nul doute, l'existence de la maladie avant l'absorption de colostrum par le nouveau-né et même sur des avortons. Observations qui laissent supposer que l'action hémolytique pourrait commencer *in utero*. Il est certain que des études plus approfondies, comme celle du vétérinaire-commandant PIGOURY, permettraient de mieux comprendre le mécanisme d'apparition de l'ictère hémolytique du mulet et du poulain.